

2/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

003885546

WPI Acc No: 1984-031087/198406

XRAM Acc No: C84-013228

5,6-Dihydro-11-carbamoylmethyl-11H-morphanthridin-6-one derivs. - are
antiulcer cpds. prepd. e.g. by reaction of an 11-chlorocarbonylmethyl
cpd. with piperazine, piperidine or morpholine cpd.

Patent Assignee: BASF AG (BADI)

Inventor: FRIEDRICH L; LENKE D; STEINER G

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3326641	A	19840202	DE 3326641	A	19830723	198406 B

Priority Applications (No Type Date): DE 3227934 A 19820727; DE 3326641 A
19830723

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3326641	A		18		

Abstract (Basic): DE 3326641 A

5,6-Dihydro-11-carbamoyl methyl-11H-morphanthridin-6-one derivs.
(I) and there physiologically tolerable acid addn. salts (I) are new.
In (I), R1 and R2 are H, halogen, 1-3C alkyl or CF3; and R3 is
1-piperazinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl or 1-piperazinyl 4-substd.

by 1-3C alkyl, 2-3C hydroxyalkyl or phenyl which is in turn substd. by
F, Cl, CH3 or OCH3, or R3 is an amino-(2-4C alkoxy) residue in which
the amine nitrogen is part of a morpholine ring which can be substd. by
1 or 2 CH3 gps.).

The cpds. are useful for the treatment of disorders associated with
pathologically increased gastric secretion, e.g. gastric and duodenal
ulcers. Daily dosage is generally 5-100 mg, pref. 10-80 mg.

0/0

Title Terms: DI; HYDRO; CARBAMOYL; METHYL; ONE; DERIVATIVE; ANTIULCER;
COMPOUND; PREPARATION; REACT; CHLOROCARBONYL; METHYL; COMPOUND;
PIPERAZINE; PIPERIDINE; MORPHOLINE; COMPOUND

Index Terms/Additional Words: MORPHANTHRIDONE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/55; C07D-223/20

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D12; B12-E08; B12-J02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D013 D021 D022 D029 E140 F011 F012 F013 F014 F015 F433 F553 F653
G010 G011 G012 G013 G100 H141 H181 H2 H201 H211 H401 H481 H541 H600
H601 H602 H608 H609 H641 H642 H643 H685 H689 J0 J011 J271 J371 J5
J521 L640 L9 L941 M210 M211 M212 M213 M231 M232 M240 M272 M273 M280
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M321 M322 M323 M331 M332 M333
M340 M342 M344 M353 M372 M383 M391 M392 M412 M511 M521 M530 M531
M540 M710 M903 P732 P738

?logoff

30jan01 15:47:20 User147493 Session D1924.2
Sub account: 1855.1055-006 RHU/CAS

AY6



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen: P 33 26 641.7
㉔ Anmeldetag: 23. 7. 83
㉕ Offenlegungstag: 2. 2. 84

DE 33 26 641 A 1

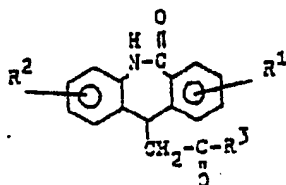
㉚ Innere Priorität: 27.07.82 DE 32279345

㉗ Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

㉘ Erfinder:
Steiner, Gerd, Dr., 6719 Kirchheim, DE; Friedrich,
Ludwig, Dr., 6831 Brühl, DE; Lenke, Dieter, Dr., 6700
Ludwigshafen, DE

⑥4 5,6-Dihydro-11-H-morphantridin-6-one, ihre Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

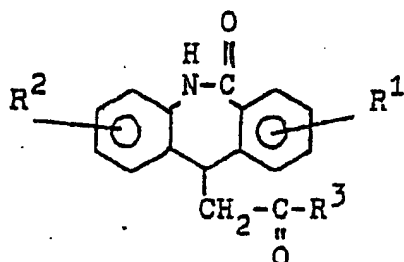
Die vorliegende Erfindung betrifft 5,6-Dihydro-11-H-morphantridin-6-one der Formel I



worin R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Substanzen eignen sich insbesondere zur Behandlung von Magen- und Duodenalulcera. (33 26 641)

Patentansprüche

1. 5,6-Dihydro-11-H-morphantridin-6-on der Formel I



I

in der

R^1 und R^2 Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylreste mit 1 bis 3 C-Atomen oder Trifluormethylreste bedeuten,

R^3 einen Piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Ring darstellt, wobei das 4-ständige Stickstoffatom des Piperazin-Ringes substituiert sein kann durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 3 C-Atomen oder durch eine Phenylgruppe, die durch Fluor, Chlor, Methoxy oder Methyl substituiert sein kann,

oder R^3 einen Aminoalkyloxyrest mit 2 bis 4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, wobei das Aminstickstoffatom Bestandteil eines Morpholin-Ringes ist, der durch ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der R^1 und R^2 Wasserstoffatome, Chloratome oder Methyl bedeuten, R^3 einen Piperazin-1-yl- oder Morpholin-1-yl-Ring darstellt, wobei das 4-ständige Stickstoffatom des Piperazin-Ringes durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 3 C-Atomen oder durch eine Phenylgruppe, die durch Fluor, Chlor, Methoxy oder Methyl substituiert sein kann, substituiert sein kann oder R^3 einen Aminoalkyloxyrest mit 2 bis 4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, wobei das Aminstickstoffatom Bestandteil eines Morpholin-Ringes ist, der durch ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. 11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

4. 11-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

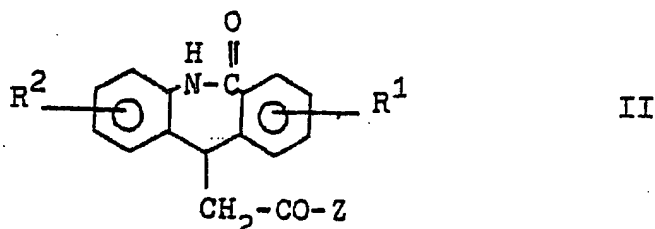
5. 11-(2-Morpholin-1-yl)-ethoxycarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß anspruch 1 und 2.

7. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

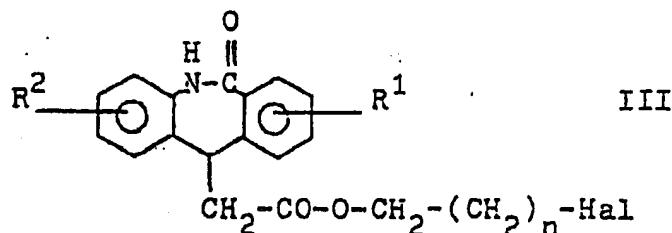
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



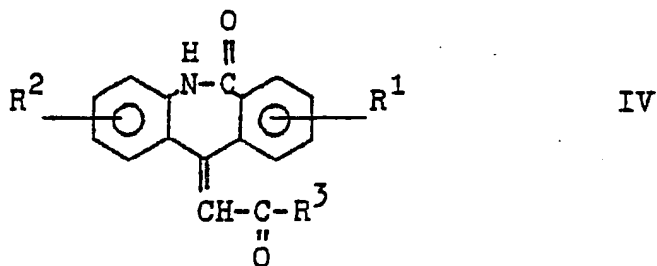
in der R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben und Z eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt, mit einem Amin bzw. Aminoalkohol HR³, worin R³ die angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

b) - falls R³ einen Aminoalkyloxyrest mit 2 bis 4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, wobei das Aminstickstoffatom Bestandteil eines Morpholin-Ringes ist, der durch ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann - eine Verbindung der Formel III



worin Hal ein Halogenatom und n eine Zahl zwischen 1 und 3 bedeutet, mit dem entsprechenden Amin unter nukleophiler Substitution des Halogens umgesetzt oder

c) eine Verbindung der Formel IV



10

worin R^1 , R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch hydriert und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in

15 das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt.

20

25

30

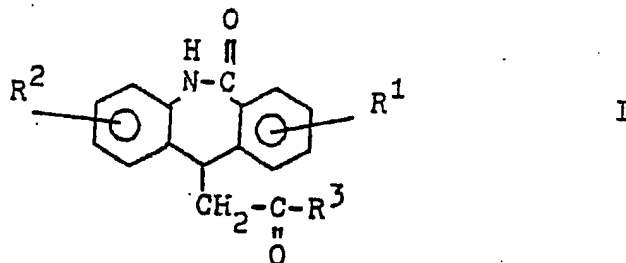
35

5,6-Dihydro-11-H-morphantridin-6-one, ihre Herstellung
und diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft 5,6-Dihydro-11-H-morphantridin-6-
-one, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende
therapeutische Mittel und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß tricyclische Ringsysteme vom Typ des
5,11-Dihydro-6H-pyrido[2.3-b][1.4]benzodiazepin-6-ons
wertvolle Eigenschaften besitzen (Arzneim.-Forsch. 27, 356
(1977); DE-OS 27 24 501, DE-OS 27 24 478), die der Behand-
lung von Magen- und Duodenalulcera dienen.

Es wurde nun gefunden, daß 5,6-Dihydro-11-H-morphantri-
din-6-one der Formel I



25

in der

R^1 und R^2 Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylreste mit
1 bis 3 C-Atomen oder Trifluormethylreste bedeuten,

R^3 einen Piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Mor-
pholin-1-yl-Ring darstellt, wobei das 4-ständige
Stickstoffatom des Piperazin-Ringes substituiert sein
kann durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, einen
Hydroxyalkylrest mit 2 bis 3 C-Atomen oder durch eine
Phenylgruppe, die durch Fluor, Chlor, Methoxy oder
Methyl substituiert sein kann;

oder R³ einen Aminoalkyloxyrest mit 2 bis 4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, wobei das Aminstickstoffatom Bestandteil eines Morpholin-Ringes ist, der durch ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

5

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die Reste R¹ und R² sind vorzugsweise Wasserstoff.

10 Für den Rest R³ seien speziell genannt:

4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-Ethyl-piperazin-1-yl,
4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl, 4-Phenyl-piperazin-1-yl,
Morpholin-1-yl, 2-Morpholin-1-yl-ethoxy, 3-Morpholin-1-yl-
-propoxy, 2-(3,5-cis-Dimethyl-morpholin-1-yl)-ethoxy,
15 2-(3,5-trans-Dimethyl-morpholin-1-yl)-ethoxy.

Besonders bevorzugt ist dabei der 4-Methyl-piperazin-1-yl- und der 2-Morpholin-1-yl-ethoxy-Rest.

20 Die folgenden Verbindungen sind als besonders wirksam zu nennen:

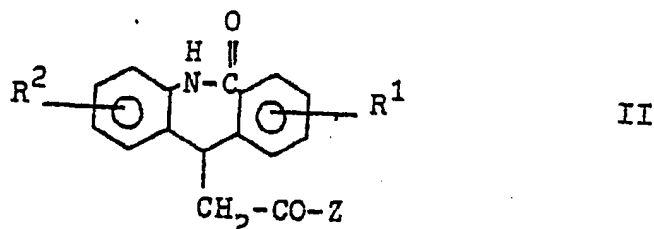
11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

25 11-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

11-(2-Morpholin-1-yl)-ethoxycarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

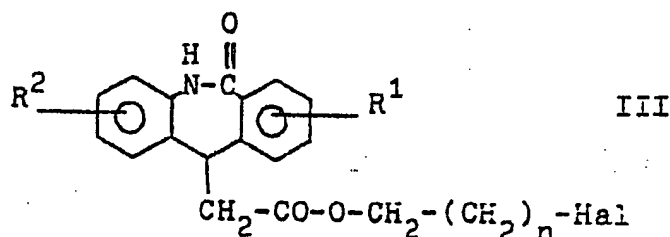
30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I werden hergestellt, in dem man

a) eine Verbindung der Formel II



10
in der R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben
und Z eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt, mit
einem Amin bzw. Aminoalkohol HR^3 , worin R^3 die an-
gegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

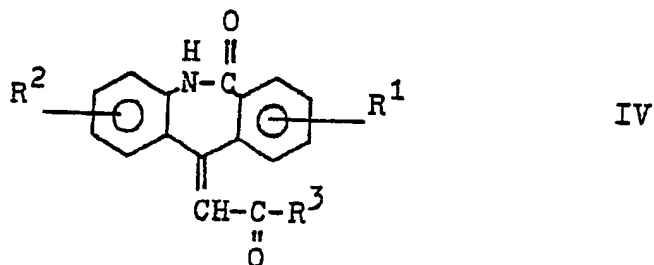
15
b) - falls R^3 einen Aminoalkyloxyrest mit 2 bis
4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, wobei das Amin-
stickstoffatom Bestandteil eines Morpholin-Ringes
20 ist, der durch ein oder zwei Methylgruppen substi-
tuiert sein kann - eine Verbindung der Formel III



30
worin Hal ein Halogenatom und n eine Zahl zwischen
1 und 3 bedeutet, mit dem entsprechenden Amin unter
nukleophiler Substitution des Halogens umgesetzt oder

35

c) eine Verbindung der Formel IV



worin R^1 , R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch hydriert

und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt.

Die Umsetzung a) erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines Moläquivalents eines tertiären Amins wie z.B. Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie einem cyclischen gesättigten Ether, insbesondere Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem polaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, bei Temperaturen von 0 bis 150°C, bevorzugt Raumtemperatur, und ist im allgemeinen innerhalb von 3 bis 10 Stunden beendet.

Gegebenenfalls kann auch in Gegenwart einer überschüssigen Menge des verwendeten Amins bzw. Aminoalkohols HR^3 , der gleichzeitig als Lösungsmittel und gegebenenfalls als säurebindendes Mittel dient, gearbeitet werden.

Als nukleofuge Gruppen Z kommen in Betracht: Chlor, Brom, Iod und Alkylcarbonyloxy.

Die Reaktion b) wird in einer überschüssigen Menge des entsprechenden Amins, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei 110°C, oder in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt.

Die Hydrierung c) erfolgt am besten im Autoklaven unter 50 - 100 bar Wasserstoffdruck mit Hilfe von Edelmetallkatalysatoren in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C.

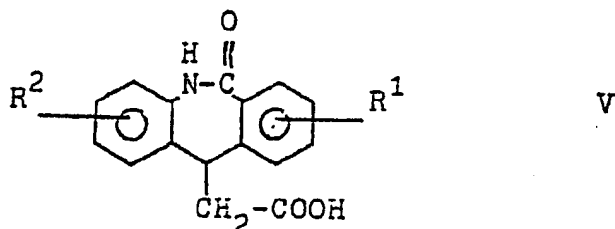
Die Verbindungen der Formel I werden in der Regel in Form von Kristallen erhalten und können durch Umkristallisation aus den üblichen organischen Lösungsmitteln, bevorzugt aus einem niederen Alkohol, wie Ethanol, oder einem niedrigen Ester, vorzugsweise Essigsäureethylester, umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

Gegebenenfalls werden die erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Als übliche physiologisch verträglich organische oder anorganische Säuren kommen beispielsweise in Betracht Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure sowie Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure. Weitere Säuren können beispielsweise dem J. Pharm. Sciences 66, 1 (1977) entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol oder

Propanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-
ethylketon oder Methylisobutylketon oder einem Ether wie
Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten.
Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen
der genannten Lösungsmittel verwendet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II werden erhalten,
indem man ein 11-Carboxymethyl-5,6-dihydro-11-H-morphan-
tridin-6-on der Formel V



in der R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, in
üblicher Weise mit überschüssigem Thionylchlorid bei
Raumtemperatur in das Carbonsäurechlorid überführt.

Die Verbindungen der Formel V werden durch Verseifung der
entsprechenden Ester, z.B. des Methylesters, mit alkoholi-
scher Alkalilauge bei 40 bis 90°C erhalten.

Diese Ester werden hergestellt durch katalytische Hydrie-
rung der entsprechenden ungesättigten 11-Alkoxycarbonyl-
methylen-5,6-dihydro-morphantridin-6-one, die in der
DE-OS 29 18 832 beschrieben sind. Die Hydrierung erfolgt
am besten im Autoklaven unter 50 - 150 bar Wasserstoff-
druck mit Hilfe von Edelmetallkatalysatoren in Gegenwart
eines inerten organischen Lösungsmittels bei Temperaturen
zwischen 20 und 100°C.

Die Verbindungen III erhält man durch Umsetzung der Verbindungen II mit einem Halogenalkohol der Formel $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, worin Hal ein Halogenatom und n eine Zahl zwischen 2 und 4 bedeutet. Die Umsetzung kann in einem inerten organischen Lösungsmittel oder einem Überschuß des Halogenalkohols bei 20 bis 100°C durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel IV sind in der DE-OS 31 13 094 und DE-OS 32 12 794 beschrieben.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie eignen sich pharmako-therapeutisch besonders zur Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer pathologisch gesteigerten Magensekretion einhergehen, z.B. Magen- und Duodenal-ulcera.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher weiter Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder deren physiologisch verträgliches Säureadditionssalz enthalten, sowie die Verwendung der neuen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer pathologisch gesteigerten Magensekretion einhergehen.

25

Die neuen Verbindungen können in den üblichen galenischen Applikationsformen, fest oder flüssig, angewendet werden, wie Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien verarbeitet werden

35

(vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.%.
5

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis 5 bis 100, vorzugsweise 10 bis 80 mg.
10

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

15

11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

a. Herstellung des Ausgangsproduktes

20

20,0 g (72 mM) 11-Carbomethoxymethylen-5,6-dihydro-morphantridin-6-on wurden in 500 ml Methanol heiß gelöst und mit 2,0 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt. Nach Überführung in einen Rührautoklaven wurde der Ansatz 12 h bei 100 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Filtrieren wurde die Produktlösung eingeengt. Man erhielt 19,1 g (94 %) 11-Carbomethoxymethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 141-143°C.
25

35,0 g (125 mM) 11-Carbomethoxymethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on in 150 ml Ethanol wurden mit 200 ml 10%iger Natronlauge versetzt und 2 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen filtrierte man das Reaktionsgemisch und engte im Wasserstrahlvakuum auf etwa die Hälfte ein. Anschließend stellte man unter
35

Eiskühlung mit konz. Salzsäure sauer und saugte die ausfallenden Kristalle unter gutem Nachwaschen mit Wasser ab. Man isolierte 31,9 g (96 %) cis,trans-11-Carboxymethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on Schmp. 273-275°C.

13,0 g (49 mM) der so erstellten Verbindung wurden mit 60 ml Thionylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Innerhalb 1 h trat Lösung ein. Nach weiterem einstündigem Rühren zog man das Thionylchlorid im Ölpumpenvakuum ab, nahm den Rückstand mit wenig Toluol auf und zog das Lösungsmittel wiederum vollständig ab. Das verbleibende 11-Chlorcarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on (Ausbeute 99 %) war genügend rein für die weitere Umsetzung.

b. Herstellung des Endproduktes

14,0 g (49 mM) 11-Chlorcarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on in 100 ml Dimethylformamid wurden unter gutem Rühren portionsweise mit 5,6 g (56 mM) N-Methylpiperazin und 4,9 g (49 mM) Triethylamin versetzt und 2 h unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht und vollständigem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in 400 ml Wasser auf, ließ 1 h gut nachrühren und stellte mit 10 %iger Natronlauge auf pH 9. Die ausfallenden hellen Festkörper wurden abgesaugt, gut mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Man isolierte 13,6 g (80 %) 11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on als helle Festkörper, Schmp. 238-240°C (Ethanol).

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

2. 11-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 193-195°C
- 5 3. 11-[4-(2-Hydroxy)-ethyl-piperazin-1-yl]-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 256-258°C
- 10 4. 11-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 254-256°C
5. 11-(Morpholin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 218-219°C
- 15 6. 3-Methyl-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on . H₂O, Schmp. 222-223°C

20 Beispiel 7

11-(2-Morpholin-1-yl)-ethoxycarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

25 a. Herstellung des Ausgangsproduktes

11-(2-Chlor)-ethoxycarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on

30 8,2 g (29 mM) 11-Chlorcarbonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on wurden portionsweise in 25 ml 2-Chlorethanol unter Rühren bei Raumtemperatur eingetragen (leicht exotherme Reaktion). Man ließ das Reaktionsgemisch noch 3 h weiterrühren und goß anschließend auf Eiswasser. Der halbkristalline Niederschlag wurde abgesaugt und gut mit Wasser ausgewa-

35

5 schen. Das Rohprodukt wurde anschließend in 400 ml
Methylenchlorid gelöst und mit Wasser und 0,5 N Na-
tronlauge gewaschen. Trocknen und Einengen der orga-
nischen Phase lieferte 9,0 g (94 %) Rohprodukt als Öl,
das für die weitere Umsetzung genügend rein war.

b. Herstellung des Endproduktes

10 3,1 g (9,4 mM) 11-(2-Chlor)-ethoxycarbonylmethyl-5,6-
-dihydro-11-H-morphantridin-6-on wurden mit 9 ml
Morpholin 3 h bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen
löst man das dunkle Reaktionsgemisch in ca. 200 ml
Methylenchlorid und wusch dreimal mit Wasser (pH-Wert
15 der wässrigen Phase wurde dabei auf 8 bis 9 gestellt)
aus. Trocknen und Einengen der organischen Phase lie-
ferte das Rohprodukt als dunkles Öl. Anschließend rei-
nigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie
(Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 95/5).
Man isolierte 1,7 g (48 %) farblose Kristalle,
20 Schmp. 72-74°C.

Analog erhielt man:

- 25 8. 11-(3-Morpholin-1-yl)-propoxycarbonylmethylen-5,6-
-dihydro-morphantridin-6-on, Schmp. 75-77°C
9. 11-[2-(3,5-cis-Dimethyl-morpholin-1-yl)]-ethoxycarbo-
nylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on,
Schmp. 64-66°C
- 30 10. 11-[2-(3,5-trans-Dimethyl-morpholin-1-yl)]-ethoxycar-
bonylmethyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on,
Schmp. 61-63

11. 3-Methyl-11-(2-morpholin-1-yl)-ethoxycarbonylmethyl-
-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 72-74°C

Beispiel 12

5

11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamidomethyl-5,6-di-
hydro-11-H-morphantridin-6-on

10

3,5 g (10 mM) 11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamido-
methylen-5,6-dihydro-morphantridin-6-on (cis, trans-Iso-
merengemisch) wurden in 120 ml Methanol heiß gelöst und
mit 0,8 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt. Nach Über-
führung in einen Rührautoklaven wurde der Ansatz 15 h
bei 100 bar Wasserstoffdruck und bei 50°C hydriert. Nach
15 Filtrieren wurde die Produktlösung eingeengt. Man erhielt
3,5 g (100 %) 11-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carboxamido-
methyl-5,6-dihydro-11-H-morphantridin-6-on, Schmp. 237-238°C.

Beispiel 13

20

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tablet-
ten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40	mg Substanz des Beispiels 1
25	120 mg Maisstärke
	13,50 mg Gelatine
	45 mg Milchzucker
	22,5 mg Talk
	2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in sub- mikroskopisch feiner Verteilung)
30	6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

35

Beispiel 14

In üblicher Weise werden Dragees folgender Zusammensetzung hergestellt:

5

20 mg Substanz des Beispiels 1

60 mg Kernmasse

60 mg Verzuckerungsmasse

10

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Luviskol[®] VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und

15

1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Beispiel 15

20

10 g Substanz des Beispiels 1 (freie Base) werden in 5000 ml Wasser unter Zusatz von NaCl suspendiert und mit 1 N HCl auf pH 6,0 eingestellt, so daß eine blutisotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml der Lösung werden in Ampullen

25

gefüllt und sterilisiert.

30

35